

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan berbagai sel inflamasi. Dasar penyakit ini adalah hiperaktivitas bronkus dalam berbagai tingkat, obstruksi saluran pernapasan dan gejala pernapasan (mengi dan sesak). Obstruksi jalan napas umumnya bersifat *reversibel*, namun dapat menjadi kurang *reversibel* bahkan relatif *non reversibel* tergantung berat dan lamanya penyakit (Priyanto, 2009).

Data WHO pada tahun 2005 menunjukkan ada 100-150 juta penderita asma di dunia. Jumlah penderita terus bertambah 180 ribu orang setiap tahunnya. Di Indonesia pada akhir 2008 diperkirakan 2-5 persen penduduk Indonesia atau 11 juta orang menderita asma (Anonim, 2008). Asma dapat dimulai pada segala usia, mempengaruhi pria dan wanita tanpa kecuali dan bisa terjadi pada setiap orang pada segala etnis (Ikawati, 2006). Masalah epidemiologi yang lain pada saat ini adalah morbiditas dan mortalitas asma yang relatif tinggi. Belakangan ini berbagai negara melaporkan bahwa terjadi peningkatan kematian akibat penyakit asma terutama pada anak (Rahajoe *et al*, 2008).

Dampak negatif penggunaan obat yang tidak rasional dapat dilihat dari berbagai segi. Selain pemborosan dari segi ekonomi, pola penggunaan obat yang tidak rasional dapat berakibat menurunnya mutu pelayanan pengobatan, misalnya

peningkatan efek samping obat, meningkatkan kegagalan pengobatan, dan meningkatkan resistensi antimikroba (Anonim, 2000).

Ketidaktepatan diagnosis dan penggunaan obat yang tidak rasional pada penderita asma membuat penderita tidak mendapatkan pengobatan yang tepat sehingga kondisi memburuk, derajat asma meningkat, menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan resiko kematian (Zein, 2008). Berdasarkan penelitian Triyani tahun 2009 yaitu suatu penelitian tentang ketepatan pemilihan dan dosis obat pada pasien asma di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten menunjukkan hasil 84.85% pasien mendapatkan obat yang tepat dan 91.89% tepat dosis (Triyani, 2009). Dari hasil tersebut perlu penelitian lebih lanjut tentang ketepatan pemilihan dan dosis obat pada pasien asma.

Interaksi obat dianggap penting secara klinik jika berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi terutama jika menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (Setiawati, 2007). Kondisi klinis pasien adalah yang terpenting dalam mengantisipasi perkembangan interaksi obat yang serius. Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan pada saat ini dan berkembangnya polifarmasi, kemungkinan terjadinya interaksi obat sangat besar (Fradley, 2003).

Angka kejadian interaksi obat cukup sering. Satu studi di rumah sakit menunjukkan, terjadi sekitar 7% kasus interaksi obat ketika pasien mengkonsumsi 6-10 obat berbeda dan terjadi sekitar 40% kasus ketika pasien mengkonsumsi 16-20 jenis obat yang berbeda (Stockley, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa interaksi obat merupakan masalah yang penting dalam pelayanan kesehatan.

Evaluasi ketepatan pemilihan dan interaksi obat pada pasien asma perlu dilakukan mengingat obat asma teofillin merupakan obat yang memiliki indeks terapi sempit yang lebih mungkin terlibat dalam interaksi obat bermakna klinis yang dapat membahayakan kondisi pasien dan tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba sehingga diperlukan pengobatan yang tepat dan efektif (Kee dan Hayes, 1996). Oleh karena itu adanya interaksi obat harus diperhatikan sehingga dapat dikurangi jumlah dan keparahannya termasuk interaksi obat yang terjadi pada pasien asma. Hal inilah yang mendukung dilakukannya penelitian pada pasien asma di instalasi rawat inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

Penelitian akan dilakukan di RSUD Dr.Moewardi Surakarta karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit pendidikan dan terdapat kasus asma yang jumlahnya cukup banyak yaitu 193. Satu pasien menerima rata-rata lebih dari 6 jenis obat sehingga lebih mungkin terjadi interaksi. Selain sebagai rumah sakit pendidikan RSUD Dr.Moewardi merupakan rumah sakit kelas A yang mempunyai lokasi strategis dekat dengan pemukiman penduduk, mempunyai jangkauan luas hingga pelosok desa serta menjadi tempat rujukan tertinggi untuk daerah Surakarta pada khususnya dan di luar Surakarta pada umumnya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana gambaran persepsian obat pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009?

2. Apakah pemilihan obat pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009 sudah memenuhi ketepatan pemilihan obat sesuai *drug of choice* dan dosis obat berdasarkan Standar Pelayanan Medis Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta?
3. Bagaimana potensial interaksi obat yang terjadi pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian di atas maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui gambaran persepan obat pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009.
2. Mengevaluasi ketepatan pemilihan obat dan dosis obat pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009 .
3. Mengetahui potensial interaksi obat yang terjadi pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009.

D. Tinjauan Pustaka

A. Asma

1. Definisi

Asma merupakan penyakit inflamasi di mana ukuran diameter jalan napas menyempit secara kronis akibat edema dan tidak stabil (Neal, 2006). Kata asma (*asthma*) berasal dari bahasa Yunani yang Berarti “terengah-engah“. Menurut *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) pada *National Institute of Health* (NIH) Amerika, asma didefinisikan sebagai penyakit inflamasi kronik pada paru yang dicirikan oleh obstruksi saluran napas yang bersifat *reversibel*, inflamasi jalan napas, peningkatan respon jalan napas terhadap berbagai rangsangan (Ikawati, 2006).

Bronkospasme atau *bronkokonstriksi* terjadi ketika jaringan paru terpejan oleh faktor *ekstrinsik* dan *intrinsik* yang merangsang respon *bronkokonstriksi*. Faktor-faktor yang merangsang serangan asma (*bronkospasme*) mencakup kelembaban, perubahan tekanan udara, perubahan temperatur, asap, uap (debu, asap, parfum), kekecewaan emosi dan alergi terhadap partikel dari bulu binatang, makanan dan obat-obatan seperti aspirin, indometesin dan ibuprofen (Kee dan Hayes, 1996).

2. Patofisiologis

- a. Obstruksi saluran pernapasan disebabkan oleh banyak faktor seperti *bronkospasme*, edema, hipersekresi bronkus, hiperresponsif bronkus dan inflamasi.

- b. Serangan asma yang tiba-tiba disebabkan oleh faktor yang diketahui atau tidak diketahui, faktor-faktor itu meliputi terpapar alergen, virus, polutan atau zat-zat lain yang dapat merangsang inflamasi akut atau konstriksi bronkus.
- c. Terlepasnya mediator kimiawi yang terbentuk pada saat cedera jaringan, sel mast dan leukosit di saluran pernapasan.
- d. Kontraksi otot polos bronkus dan sekresi mukus dipengaruhi oleh sistem simpatik dan parasimpatik. Perangsangan parasimpatik melalui nervus vagus menyebabkan bronkokonstriksi dan sekresi mukus. Stimulasi nervus vagus dapat terjadi karena rangsangan oleh berbagai zat pada saluran pernapasan (Priyanto, 2009).

3. Manifestasi Klinik

Gejala yang timbul biasanya berhubungan dengan beratnya derajat hiperaktivitas bronkus. Obstruksi jalan napas dapat *reversibel* secara spontan atau melalui pengobatan (Priyanto, 2009). Penanda utama untuk mendiagnosis adanya asma antara lain:

- a. Mengi pada saat menghirup napas.
- b. Riwayat batuk yang memburuk pada malam hari, dada sesak yang terjadi berulang dan napas tersengal-sengal.
- c. Hambatan pernafasan yang reversibel secara bervariasi selama siang hari.
- d. Adanya peningkatan gejala pada saat olahraga, infeksi virus, *eksposur* terhadap alergen dan perubahan musim.
- e. Terbangun malam-malam (Ikawati, 2006).

4. Klasifikasi Asma

Berdasarkan tingkat keparahan penyakit, asma diklasifikasikan dari yang ringan sampai berat sebagai asma persisten ringan, sedang dan berat. Derajat beratnya asma dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Klasifikasi Asma menurut GINA (*Global Initiative for Asthma*)

Derajat Asma	Gejala	Frekuensi	Gejala	Fungsi Paru
Derajat 1	Serangan Singkat	Gejala < 1 kali/ minggu		FEV1/FVC \geq 80%
Asma Intermiten	Asimptomatik	Gejala nokturnal \leq 2 kali/ bulan		prediksi Variabilitas <20%
Derajat 2	Serangan	Gejala >1 kali/ minggu		FEV1/FVC \geq 80%
Asma Persisten Ringan	mengganggu aktifitas dan tidur	tapi < 1 kali/ hari		prediksi Variabilitas 20 – 30%
Derajat 3	Serangan dapat mengganggu aktifitas dan tidur	Gejala terjadi setiap hari		FEV1/FVC 60 - 80%
Asma Persisten Sedang		Gejala nokturnal > 1 kali/ minggu		prediksi Variabilitas >30%
Derajat 4	Serangan sering terjadi	Gejala terjadi setiap hari		FEV1/FVC < 60 %
Asma Persisten Berat		Gejala nokturnal sering terjadi		prediksi Variabilitas >30%

(Rahajoe *et al.*, 2008).

Keterangan:

- Force vital capacity* (FVC) atau kapasitas vital paksa adalah pengukuran kapasitas vital yang didapat dari ekspirasi yang sekuat dan secepat mungkin.
- Peak expiratory flow* (PEF) adalah kecepatan hembusan maksimum (dinyatakan dalam liter/ menit) yang diukur pada 10 detik pertama ekspirasi.

c. *Forced expiratory Volume* (FEV) atau volume ekspirasi paksa adalah volume udara yang dapat diekspirasi kuat-kuat dalam waktu standar. FEV umumnya diukur pada detik pertama ekspirasi yang dipaksakan dan sering disebut nilai FEV₁. Nilai yang kurang dari 1 liter selama detik pertama menunjukkan gangguan fungsi yang berat.

- | | |
|--|---------------------------|
| 1) FEV ₁ /FVC, nilai 60-75% | = ringan |
| 2) FEV ₁ /FVC, nilai 40-59% | = sedang |
| 3) FEV ₁ /FVC, nilai < 40% | = berat (Priyanto, 2009). |

Berdasarkan penyebabnya, asma bronkhial dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe, yaitu :

a. *Ekstrinsik* (alergik)

Ditandai dengan reaksi alergi yang disebabkan oleh faktor-faktor pencetus yang spesifik, seperti debu, serbuk bunga, bulu binatang, obat-obatan (antibiotik dan aspirin) dan spora jamur.

b. *Intrinsik* (*non* alergi)

Ditandai dengan adanya reaksi non alergi yang bereaksi terhadap pencetus yang tidak spesifik atau tidak diketahui, seperti udara dingin atau bisa juga disebabkan oleh adanya infeksi saluran pernafasan dan emosi.

c. Asma gabungan

Bentuk asma yang paling umum. Asma ini mempunyai karakteristik dari bentuk alergi dan *non*-alergi (Tanjung, 2003).

5. Penatalaksanaan Terapi

Menurut Standar Pelayanan Medis RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 1994 penatalaksanaan asma mencakup edukasi terhadap pasien dan keluarganya tentang penyakit asma, penghindaran terhadap faktor pencetus dan medikamentosa. Penatalaksanaan asma didasarkan pada beratnya serangan (ringan, sedang dan berat).

- a. Pada serangan asma ringan, diberikan obat pereda (*reliever*) berupa β_2 agonis secara inhalasi/oral dan tambahan kortikosteroid oral. Kromolin dapat ditambahkan sebelum paparan dengan alergen.
- b. Pada serangan sedang, diberikan kortikosteroid intravena atau kromolin ditambah obat β_2 agonis inhalasi dan antikolinergik inhalasi. Apabila masih timbul sesak dosis kortikosteroid dinaikkan dan ditambah teofillin peroral atau β_2 agonis peroral. Kadang diperlukan kortikosteroid oral (prednison) selama beberapa hari dalam dosis tunggal atau terbagi 2 – 4 dosis dalam seminggu.
- c. Pada serangan berat diberikan nebulasi β_2 agonis dan antikolinergik, kortikosteroid intravena atau kromolin ditambah aminofillin intravena. Untuk mencegah asma malam dapat ditambah teofillin peroral atau β_2 agonis peroral. Kadang diperlukan kortikosteroid oral (prednison) selama beberapa hari dalam dosis tunggal atau terbagi 2 – 4 dosis dalam seminggu (Anonim, 1994).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat asma dapat dibagi dalam beberapa kelompok yaitu zat-zat yang menghindari degranulasi sel *mast* dan zat-zat yang

meniadakan efek mediator (bronkodilator, antihistamin dan kortikosteroid) (Tjay dan Rahardja, 2007).

Obat-obat yang efektif untuk asma:

a. β_2 agonis

β_2 agonis adalah bronkodilator yang sangat efektif yang bekerja dengan meningkatkan aktifitas *adenyl cyclase* sehingga meningkatkan produksi intraseluler siklik AMP (*adenosine mono fosfat*). Peningkatan siklik AMP menyebabkan relaksasi otot polos, stabilisasi sel *mast* dan stimulasi otot rangka. Pemberian β_2 agonis melalui aerosol akan meningkatkan bronkoselektivitas, mempercepat efek yang timbul serta mengurangi efek samping sistemiknya. Beberapa β_2 agonis (terutama yang kurang selektif) dapat merangsang reseptor β_1 yang berakibat peningkatan kontraksi dan frekuensi denyut jantung (Priyanto, 2009).

1) Agonis Reseptor β -Adrenergik Kerja Singkat

Obat-obat yang termasuk dalam kelompok ini antara lain albuterol, levalbuterol, metaproterenol, terbutalin dan pributeril. Mekanisme kerja agonis reseptor β -adrenergik kerja singkat sebagai anti asma berkaitan dengan relaksasi langsung otot polos saluran napas dan bronkodilatasi yang diakibatkannya (Goodman dan Gilman, 2008). Albuterol dan β_2 agonis selektif inhalasi *short acting* diindikasikan untuk terapi intermiten *bronkospasme* dan pilihan pertama untuk asma akut (Priyanto, 2009).

Efek samping yang berkaitan dengan β_2 adrenergik (albuterol, terbutalin) mencakup tremor, sakit kepala, kecemasan, meningkatnya

denyut jantung, jantung berdebar (dosis tinggi) dan sedikit menurunkan tekanan darah. Agonis β_2 dapat meningkatkan kadar gula darah, penderita diabetes yang memakai obat agonis β_2 harus dianjurkan untuk memantau kadar gula serumnya secara cermat (Kee dan Hayes, 1996).

2) Agonis Reseptor β -Adrenergik Kerja Lama

Formoterol dan salmeterol suatu β_2 agonis *long acting* diindikasikan sebagai terapi tambahan pada pasien yang telah mendapatkan kortikosteroid untuk mengontrol asma jangka panjang (Priyanto, 2009). Kombinasi dengan kortikosteroid inhalasi bersifat komplementer karena bekerja terhadap sistem sel berlainan sehingga memiliki mekanisme kerja yang juga berlainan. Kombinasi ini juga bekerja sinergis berdasarkan daya kerjanya yang positif terhadap masing-masing reseptor (Tjay dan Rahardja, 2007).

Agonis reseptor β -Adrenergik kerja lama merelaksasi otot polos saluran napas dan menyebabkan bronkodilatasi melalui mekanisme yang sama dengan agonis durasi singkat. Stimulasi reseptor β -adrenergik menghambat fungsi banyak sel radang, termasuk sel mast, basofil, eosinofil, netrofil dan limfosit. Pengobatan jangka panjang menggunakan agonis reseptor β -adrenergik kerja lama telah menunjukkan adanya perbaikan fungsi paru-paru, penurunan gejala asma, berkurangnya penggunaan agonis β_2 adrenergik inhalasi kerja singkat dan berkurangnya asma nokturnal (Goodman dan Gilman, 2008). Tabel 2 berikut adalah beberapa agonis β_2 adrenergik dengan selektivitas, potensi dan durasinya.

Tabel 2. Selektivitas Relatif, Potensi dan Durasi β_2 - agonis

Obat	Selektivitas		Potensi β_2	Durasi aksi (jam)		Aktifitas Sistemik
	β_1	β_2		Bronko dilatasi	Proteksi	
Isoproterenol	++++	++++	1	0.5-2	0.5-1	Tidak
Metaproterenol	+++	+++	15	3-4	1-2	Ya
Isoetarin	++	+++	6	0.5-2	0.5-1	Tidak
Albuterol	+	++++	2	4-8	2-4	Ya
Bitolterol	+	++++	5	4-8	2-4	Ya
Pirbuterol	+	++++	5	4-8	2-4	Ya
Terbutalin	+	++++	4	4-8	6-12	Ya
Formoterol	+	++++	0.24	>12	$6 \geq 12$	Ya
Salmeterol	+	++++	0.5	>12	$6 \geq 12$	Tidak

Keterangan:

1. Isoproterenol dan albuterol bekerja pada reseptor β_1 dan β_2 dengan aktivitas yang cukup besar (kurang selektif)
2. Terbutalin bekerja pada reseptor β_2 jauh lebih besar dibandingkan pada reseptor β_1 (lebih selektif) (Ikawati, 2006).

b. Metilxantin

Golongan bronkodilator kedua yang dipakai untuk asma adalah derivat metilxantin yang mencakup teofilin, aminofilin dan kafein. Xantin juga merangsang sistem syaraf pusat dan pernapasan, mendilatasi pembuluh pulmonar dan koronaria dan menyebabkan diuresis. Karena efeknya terhadap respirasi dan pembuluh pulmonar maka xantin dipakai untuk mengobati asma (Kee dan Hayes, 1996).

Obat golongan metilxantin bekerja dengan menghambat enzim fosfodiesterase sehingga mencegah peruraian siklik AMP, sehingga kadar siklik AMP intrasel meningkat. Hal ini akan merelaksasi otot polos bronkus dan mencegah pelepasan mediator alergi seperti histamin dan leukotrien dari sel *mast*. Selain itu metilxantin juga mengantagonis

bronkokonstriksi yang disebabkan oleh prostaglandin dan memblok reseptor adenosin (Ikawati, 2006).

Teofilin banyak dijumpai dalam bentuk kompleks dengan etilendiamin yang dinamakan aminofilin (Ikawati, 2006). Teofilin memiliki indeks terapeutik yang rendah dan kadar terapeutik yang sempit yaitu dari 10 sampai 20 mikrogram/ ml. Obat yang memiliki rentang terapi sempit antara dosis terapi dan dosis toksik adalah obat yang sering terlibat dalam interaksi (Kee dan Hayes, 1996).

Obat golongan metilxantin memiliki efek pada sistem syaraf pusat dan stimulasi jantung. Mereka meningkatkan curah jantung dan menurunkan tekanan pembuluh vena sehingga menimbulkan berbagai reaksi samping yang tidak diinginkan. Karena itu teofilin digolongkan sebagai obat ke tiga untuk terapi asma. Teofilin juga dapat berinteraksi dengan banyak obat lain seperti yang ditunjukkan pada tabel 3 sehingga kurang aman diberikan pada pasien lanjut usia maupun wanita hamil.

Tabel 3. Obat atau Faktor yang Mempengaruhi Klirens Teofilin

Obat/faktor	Penurunan klirens (%)	Obat/faktor	Peningkatan klirens (%)
Simetidin	-35 sampai -60	Rifampisin	+53
Troleandomisin	-25 sampai -50	Karbammazepin	+50
Eritromisin	-25	Fenobarbital	+34
Alopurinol	-20	Fenitoin	+70
Kontrasepsi oral	-10 sampai -30	Merokok	+40
Propranolol	-30	Diet tinggi protein	+25
Siprofloksasin	-25 sampai -30	Daging bakar	+30
Norfloksasin	-10	Sulfinpirazon	+22
Ofloksasin	-26		

(Ikawati,2006)

c. Antikolinergik

Ipratropium bromid dan atropin sulfat adalah inhibitor kompetitif yang dapat berefek bronkodilatasi. Bronkodilatasi yang dihasilkan oleh ipratropium pada penderita asma berkembang lebih lambat dan biasanya tidak sekuat bronkodilatasi yang dihasilkan oleh agonis adrenergik. Beberapa pasien asma dapat mengalami respons bermanfaat yang berlangsung hingga 6 jam. Pengobatan kombinasi ipratropium dan agonis β_2 adrenergik menghasilkan bronkodilatasi yang sedikit lebih besar dan lebih lama dibandingkan jika masing-masing senyawa itu diberikan sendiri dalam pengobatan asma dasar (Goodman dan Gilman, 2008).

Di dalam sel-sel otot polos terdapat keseimbangan antara sistem adrenergis dan sistem kolinergis. Bila karena sesuatu sebab reseptor β_2 dari sistem adrenergis terhambat, maka sistem kolinergis akan berkuasa dengan akibat bronkokonstriksi. Antikolinergik memblokir reseptor muskarin dari saraf-saraf kolinergik di otot polos bronki, hingga aktifitas saraf adrenergis menjadi dominan dengan bronkodilatasi (Tjay dan Rahardja, 2007).

Efek samping yang tidak dikehendaki adalah sifatnya yang mengentalkan dahak dan takikardia yang tak jarang mengganggu terapi. Begitu pula efek atropin lainnya seperti mulut kering, obstipasi, sukar berkemih dan penglihatan kabur akibat gangguan akomodasi. Pengobatannya sebagai inhalasi meringankan efek samping ini (Tjay dan Rahardja, 2007).

d. Glukokortikoid

Glukokortikoid anggota keluarga kortikosteroid dipakai untuk mengobati banyak gangguan pernapasan, terutama asma. Obat-obat ini mempunyai khasiat antiinflamasi dan diindikasikan jika asma tidak responsif terhadap terapi bronkodilator. Anggota dari kelompok obat ini adalah beklometason, triamsinolon, deksametason, hidrokortison dan prednison. Obat ini dapat diberikan dengan inhaler aerosol (beklometason) atau dalam bentuk tablet (triamsinolon, deksametason, prednison) atau dalam bentuk injeksi (deksametason, hidrokortison) (Kee dan Hayes, 1996).

Glukokortikoid tidak merelaksasi otot polos saluran napas sehingga memiliki efek yang kecil pada bronkokonstriksi akut. Sebaliknya senyawa ini efektif dalam menghambat radang saluran napas jika diberikan secara tunggal. Mekanisme yang turut menyebabkan efek antiradang terapi glukokortikoid pada asma meliputi modulasi produksi sitokin dan kemokin, penghambatan sintesis eikosanoid, penghambatan akumulasi basofil, eosinofil dan leukosit lain secara nyata di jaringan paru-paru serta penurunan permeabilitas pembuluh darah (Goodman dan Gilman, 2008) .

Obat-obat ini dapat mengiritasi selaput lendir lambung dan harus dimakan bersama makanan untuk menghindari terbentuknya tukak. Jika ingin menghentikan glukokortikoid dosis harus diturunkan secara bertahap dengan perlahan-lahan untuk mencegah *insufisiensi* adrenal. Dosis tunggal biasanya tidak menimbulkan supresi adrenal. Pemakaian inhaler oral

mengurangi resiko terjadinya supresi adrenal yng berkaitan dengan terapi glukokortikoid sistemik oral (Kee dan Hayes, 1996).

e. Antagonis leukotrien

Pada pasien asma leukotrien turut menimbulkan bronkokonstriksi dan sekresi mukus. Tahun-tahun terakhir ini dikembangkan obat-obat baru yakni antagonis leukotrien yang bekerja spesifik dan efektif pada terapi pemeliharaan terhadap asma (Tjay dan Rahardja, 2007).

Ada beberapa obat yang bekerja sebagai antagonis LT yaitu :

- 1) Zafirlukas (accolade) adalah LT reseptor antagonis yang menghambat terbentuknya ikatan LT dengan reseptornya.
- 2) Zileuton (Zyflo) adalah obat yang bekerja menghambat enzim 5-lipooksigenase yang diperlukan untuk sintesis LT. Pemakaian yang terlalu sering dapat meningkatkan enzim hepar (SGPT dan SGOT) sehingga menyebabkan obat ini jarang digunakan (Priyanto, 2009).

Obat-obat pemodifikasi leukotrien bekerja baik sebagai antagonis kompetitif pada reseptor leukotrien atau dengan menghambat sintesis leukotrien (Goodman dan Gilman, 2008) .

B. Rasionalitas Pengobatan

Menurut definisi dari WHO, pengobatan obat yang rasional berarti mensyaratkan bahwa pasien menerima obat-obatan yang sesuai pada kebutuhan klinik mereka, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individu

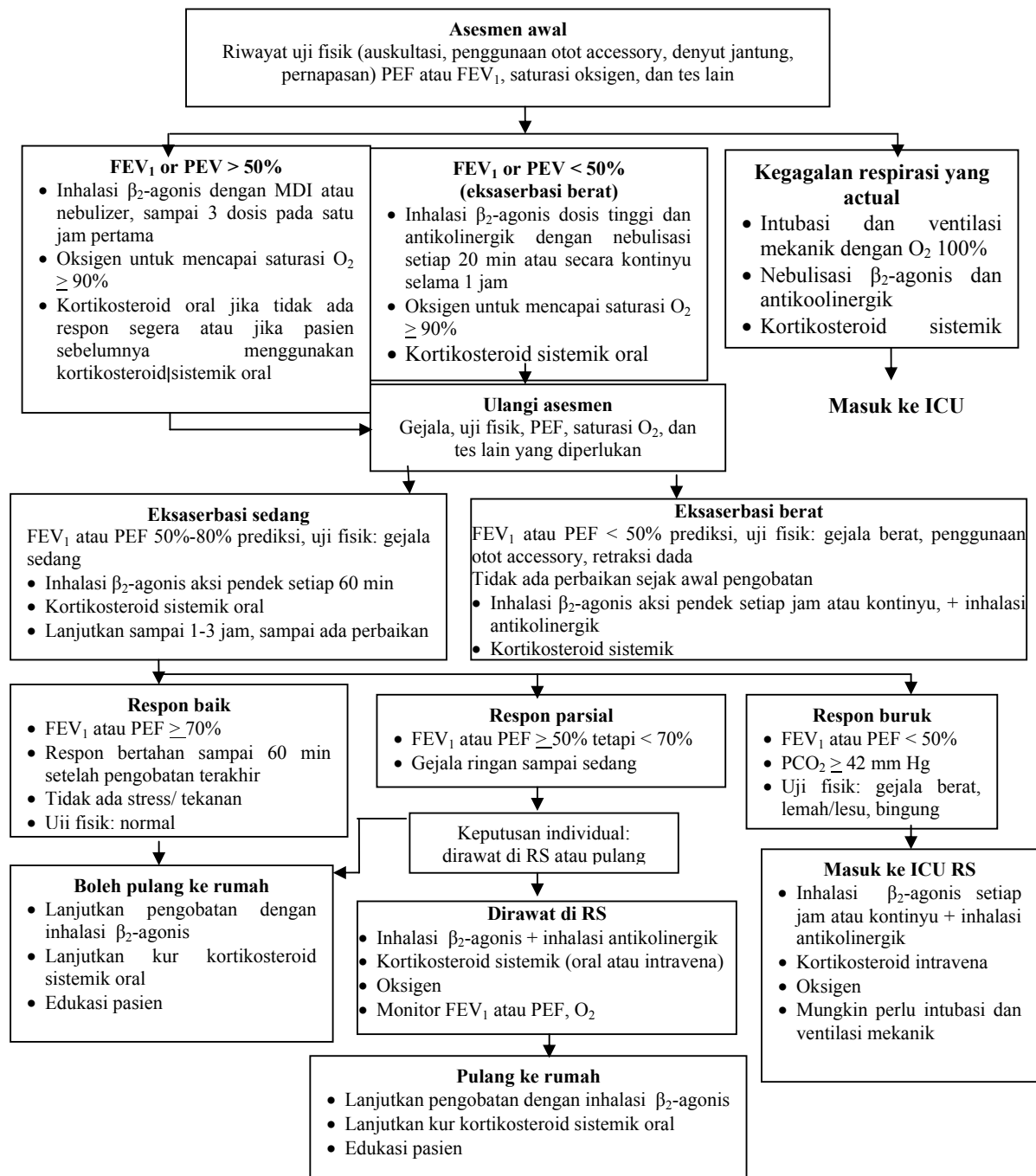
mereka sendiri, untuk suatu periode waktu yang memadai, dan pada harga terendah untuk mereka dan masyarakatnya (Siregar dan Endang, 2006).

Kriteria penggunaan obat yang rasional:

1. Obat yang benar
2. Tepat indikasi: yaitu alasan menulis resep yang didasarkan pada pertimbangan medis yang baik
3. Tepat obat: mempertimbangkan kemanjuran, keamanan, kecocokan bagi pasien, dan harga
4. Tepat dosis: cara pemberian dan durasi pengobatan yang tepat
5. Tepat pasien: tepat pada kondisi pasien masing-masing, dalam artian tidak ada kontraindikasi dan kemungkinan terjadi reaksi yang merugikan adalah minimal
6. Dispensing yang benar, termasuk pemberian informasi yang tepat bagi pasien mengenai obat yang tertulis
7. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Siregar dan Endang, 2006).

Untuk memenuhi kriteria tersebut, dokter penulis resep harus mengikuti proses baku penulisan, dimulai dengan diagnosis untuk menetapkan masalah, selanjutnya sasaran terapi harus ditetapkan. Apabila keputusan terapi dibuat untuk menangani pasien dengan obat, maka obat yang terbaik bagi pasien diseleksi berdasarkan kemanjuran, keamanan, kesesuaian dan harga. Selanjutnya dosis, rute pemberian, dan durasi pengobatan disesuaikan dengan kondisi pasien (Siregar dan Endang, 2006).

C. Algoritma Terapi



Gambar 1. Algoritma tatalaksana terapi asma di RS

((Kelly dan Sorkness, 2005))

D. Dosis Obat

Dosis obat adalah sejumlah obat yang memberikan efek terapeutik pada penderita. Dosis obat yang diberikan pada penderita dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain : faktor obat, cara pemberian obat dan penderita. Faktor penderita sangat kompleks sekali karena perbedaan individual terhadap respon obat tidak selalu diperkirakan (Joenoos, 2001).

Macam-macam dosis :

1. Dosis terapeutik atau dosis lazim adalah dosis yang diberikan dalam keadaan biasa dan dapat menyembuhkan penyakit.
2. Dosis maksimum adalah dosis terbesar yang dapat diberikan kepada orang dewasa untuk pemakaian sekali dan sehari tanpa membahayakan (Anonim, 2000).

Pada pasien pediatri dalam menentukan dosis obat untuk terapi sering sekali ditemukan kesulitan, terutama bila menyangkut pengobatan anak prematur, anak baru lahir dan juga yang masih bayi. Hal ini disebabkan karena organ-organ pada penderita ini masih belum berfungsi secara sempurna (Joenoos, 2001).

Perhitungan dosis anak dapat menggunakan rumus sebagai berikut:

1. Berdasarkan umur
 - a. Rumus Young (umur 1-8 tahun)

$$\frac{\text{Umur (tahun)} \times \text{dosis dewasa}}{\text{Umur (tahun)} + 12}$$

b. Rumus Dilling (> 8 tahun)

$$\frac{\text{Umur (tahun)} \times \text{dosis dewasa}}{20}$$

2. Berdasarkan berat badan

Rumus Clark

$$\frac{\text{Berat badan (kg)} \times \text{dosis dewasa}}{70 \text{ (kg)}}$$

Dosis obat asma dapat dilihat paada tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Dosis Obat Asma

Golongan	Nama Obat	Rute	Usia	Dosis Lazim
β_2 agonis	Fenoterol	Nebulasi	Dewasa	0,2- 1,0 mg/ 8 jam
	Salbutamol	Oral	Dewasa	3-4 x sehari 2-4 mg
			6-12 thn	3-4 x sehari 2 mg
			2-6 thn	3-4 x sehari 1-2 mg
Antikolinergik	Ipatropium bromida	Nebulasi	Anak >12 thn dan dewasa	0,25-0,5 mg/ 8 jam
			Anak < 12 thn	0,125-0,25 mg/8 jam
Metilxantin	Aminofillin	Bolus i.v.	Dewasa	0,5-0,7 mg/kg BB/6-8 jam
		Oral	Dewasa	3-4x sehari 100-300 mg
Kortikosteroid	Methyl Prednisolone	Oral	Dewasa	0,5-30 mg/ 6-12 jam
			Anak	0,5-1,7 mg/kgBB/ 6-8 jam
	Dexamethasone	i.v.	Dewasa	10-125 mg /6-12 jam
			Dewasa	0,125-3 mg/6-12 jam
		Oral	Dewasa	0,08-0,3 mg/kgBB /hari dalam 3-4 dosis
			Anak	0,19-4,5mg/6-12 jam
	Budenosid	i.v.	Dewasa	0,19-4,5mg/6-12 jam
		inhalasi	Dewasa	200mcg 2 x sehari
		Oral	Dewasa	2 x sehari 0,2-1,6 mg
Mukolitik-ekspektoran	Ambroxol	Oral	Anak	2 x sehari 0,25-0,5 mg
			Dewasa	10-20 mg/hari dibagi dalam 3-4 dosis
			Dewasa	3 x 30 mg
			5-12 thn	3 x 15 mg
			2 -5 thn	3 x 7,5 mg

E. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Obat-obat yang memiliki rentang terapi sempit antara dosis terapi dan dosis toksik, obat-obat yang memerlukan pengaturan dosis yang cermat dan obat-obat yang baik menginduksi maupun menghambat enzim hati adalah obat-obat yang sering terlibat dalam interaksi obat (Fradley, 2003).

Menurut Tatro (2001), ketika dilakukan evaluasi, beberapa obat saling berinteraksi dimana hal yang paling utama adalah interaksi yang berpengaruh *significant* terhadap klinis. Interaksi ditandai berdasarkan nomor signifikansi sebagai berikut:

Tabel 5. Level Signifikansi Interaksi

Nilai	Keparahan Interaksi	Dokumentasi
1	<i>Mayor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
4	<i>Mayor atau moderate</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor</i>	<i>Possible</i>
	<i>Mayor, moderate, minor</i>	<i>Unlikely</i>

(Tatro, 2001)

Level signifikansi interaksi 1, 2, dan 3 menunjukkan bahwa interaksi obat kemungkinan terjadi. Level signifikansi interaksi 4 dan 5 interaksi belum pasti terjadi dan belum diperlukan antipasi untuk efek yang terjadi (Tatro, 2001).

1. Level Signifikansi 1

Interaksi dengan signifikansi keparahan *mayor*, terdokumentasi *suspected*, *probable*, atau *established*. Risiko yang ditimbulkan berpotensi mengancam individu atau dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen.

2. Level Signifikansi 2

Interaksi dengan signifikansi keparahan *moderat*, terdokumentasi *suspected*, *probable*, atau *established*. Efek yang timbul akibat penurunan dari status klinik pasien sehingga dibutuhkan terapi tambahan atau perawatan di rumah sakit.

3. Level Signifikansi 3

Interaksi dengan tingkat keparahan *minor*, terdokumentasi *suspected*, *probable* atau *established*. Efek yang dihasilkan ringan akibatnya mungkin dapat menyusahkan atau tidak dapat diketahui tetapi secara signifikan tidak mempengaruhi terapi sehingga treatment tambahan tidak diperlukan.

4. Level Signifikansi 4

Efek yang dihasilkan dapat berbahaya dimana respon farmakologi dapat berubah sehingga diperlukan terapi tambahan.

5. Level Signifikansi 5

Interaksi dalam signifikansi ini dibedakan menjadi dua yaitu tingkat keparahan *minor* dan terdokumentasi *possible* serta keparahan *mayor*, *moderate*, *minor* dan terdokumentasi *unlikely*. Efek yang dihasilkan ringan dimana respon klinik dapat berubah namun ada beberapa yang tidak merubah respon klinik.

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan atas 3 mekanisme yaitu interaksi farmasetik atau inkompatibilitas, interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika (Setiawati, 2007).

1. Interaksi Farmasetika atau Inkompatibilitas

Inkompatibilitas terjadi di luar tubuh dimana obat tidak dapat dicampur. Pencampuran obat yang demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Setiawati, 2007).

2. Interaksi Farmakokinetika

Interaksi farmakokinetika adalah perubahan yang terjadi pada absorpsi, distribusi, metabolisme atau biotransformasi atau ekskresi dari satu obat atau lebih (Kee dan Hayes, 1996).

a. Absorpsi

Absorpsi obat tergantung pada formulasi farmasetik, pKa dan kelarutan obat dalam lemak, pH, flora bakteri dan aliran darah dalam organ pencernaan meliputi usus besar, usus halus, usus dua belas jari dan lambung (Fradley, 2003). Ketika seseorang memakai dua obat atau lebih pada waktu yang bersamaan, maka laju absorpsi dari salah satu atau kedua obat itu dapat berubah. Obat yang satu dapat menghambat, menurunkan atau meningkatkan laju absorpsi obat yang lain. Hal ini dapat terjadi melalui salah satu dari tiga jalan yaitu dengan memperpendek atau

memperpanjang waktu pengosongan lambung, dengan mengubah pH lambung atau dengan membentuk kompleks obat (Kee dan Hayes, 1996).

b. Distribusi

Banyak obat terikat pada protein plasma, obat yang bersifat asam terutama pada albumin, sedangkan obat yang bersifat basa pada asam α_1 -glikoprotein (Setiawati, 2007). Dua obat yang berikatan tinggi pada protein atau albumin bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Akibatnya terjadi penurunan dalam pengikatan dengan protein pada salah satu atau kedua obat itu sehingga lebih banyak obat bebas yang bersirkulasi dalam plasma dan meningkatkan kerja obat. Jika ada dua obat yang berikatan tinggi dengan protein yang harus dipakai bersamaan, dosis salah satu atau kedua obat itu mungkin perlu dikurangi untuk menghindari toksisitas obat (Kee dan Hayes, 1996).

c. Metabolisme atau Biotransformasi

Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme dari obat yang lain dengan merangsang (menginduksi) enzim-enzim hati (Kee dan Hayes, 1996). Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh sistem enzim sitokrom P₄₅₀ monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan pengurangan efek. Sebaliknya inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain. Waktu terjadinya reaksi akibat inhibisi enzim merupakan efek langsung yang biasanya lebih cepat daripada induksi enzim (Fradley, 2003).

d. Ekskresi

Obat dieliminasi melalui ginjal dengan filtrasi glomerulus dan sekresi tubuler aktif. Jadi obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma. Hanya sejumlah kecil obat yang cukup larut dalam air yang mendasarkan ekskresinya melalui ginjal sebagai eliminasi utamanya yaitu obat yang tanpa terlebih dahulu dimetabolisme di hati (Fradley, 2003).

3. Interaksi Farmakodinamika

Interaksi farmakodinamika adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau interaksi obat pada sistem fisiologi yang sama (Setiawati, 2007).

a. Efek obat aditif

Jika dua obat dengan kerja yang serupa diberikan, interaksi obat ini disebut sebagai efek aditif. Ini adalah jumlah dari efek kedua obat dan dapat menjadi diinginkan atau tidak diinginkan (Kee dan Hayes, 1996).

b. Efek obat sinergis

Interaksi farmakodinamika yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama (Fradley, 2003). Jika dua obat atau lebih diberikan bersama, obat yang satu dapat memperkuat atau mempunyai efek sinergis terhadap obat yang lain (Kee dan Hayes, 1996).

c. Efek obat antagonis

Jika dua obat dikombinasi yang mempunyai kerja yang berlawanan atau efek antagonis maka efek obat-obat itu akan saling meniadakan (Kee dan Hayes, 1996). Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat (Fradley, 2003).

F. Penatalaksanaan Interaksi Obat

Efek keparahan interaksi obat dapat sangat bervariasi antara pasien yang satu dengan pasien yang lain. Berbagai faktor dapat mempengaruhi kerentanan pasien terhadap interaksi obat, antara lain:

1. Orang lanjut usia
2. Orang yang minum lebih dari satu obat
3. Pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal dan hati
4. Pasien dengan penyakit akut
5. Pasien dengan penyakit tidak stabil
6. Pasien yang memiliki karakteristik genetik tertentu
7. Pasien yang dirawat oleh lebih dari satu orang dokter

Berikut ini adalah strategi dalam penatalaksanaan interaksi obat:

1. Kombinasi obat yang berinteraksi dihindari

Jika resiko interaksi pemakaian obat lebih besar daripada manfaatnya maka harus dipertimbangkan memakai obat pengganti. Pemilihan obat pengganti tergantung pada apakah interaksi obat tersebut merupakan interaksi yang berkaitan dengan kelas obat tersebut atau merupakan efek obat yang spesifik.

2. Penyesuaian dosis

Jika hasil interaksi obat meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

3. Pemantauan pasien

Pemantauan dapat meliputi hal-hal berikut ini:

- a) Pemantauan klinis untuk menemukan berbagai efek yang tidak diinginkan
- b) Pengukuran kadar obat dalam darah
- c) Pengukuran indikator interaksi

4. Pengobatan dilanjutkan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak bermakna klinis atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan (Fradgley, 2003).

Sangat mustahil untuk mengingat semua interaksi yang bermakna klinis dan mengetahui interaksinya. Berikut ini adalah prinsip umum yang diperlukan dalam monitoring interaksi obat:

- 1. Berhati-hati pada obat yang memiliki jendela terapi sempit seperti antikoagulan, antidiabetes, antiepilepsi, antihipertensi, antiinfeksi, antineoplastik, sitotoksik, digitalis, *immunosuppressants*.
- 2. Obat yang dapat menginduksi atau menghambat enzim
- 3. Mengetahui tentang mekanisme farmakologi dasar yang terlibat dalam interaksi obat
- 4. Waspada terhadap kelompok pasien lanjut usia yang rentan mengalami interaksi obat karena menurunnya fungsi hati dan ginjal.